

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur B. COURVOISIER

"DOSAGE DU 25-HYDROXYCALCIFEROL CHEZ LES ALCOOLIKES AVEC OSTEOPATHIE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par
Pierre BECK

de
Genève

Thèse No 3487

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

"DOSAGE DU 25-HYDROXYCALCIFEROL CHEZ LES ALCOOLIQUES AVEC OSTEOPATHIE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Pierre BECK

de

Genève

Thèse No 3487

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Bernard Courvoisier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 9 février 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3487



Je tiens à exprimer ma gratitude au professeur B. Courvoisier qui a bien voulu accepter de diriger ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545924_0004

INTRODUCTION

L'existence d'une atrophie osseuse qui touche précocément les alcooliques et qui revêt en général l'aspect d'une ostéoporose, plus rarement celui d'une ostéomalacie, est maintenant bien établie (1). Cette atrophie osseuse survient même en l'absence des complications digestives cliniques de l'alcoolisme, mais elle est aggravée par elles (2).

Elle est probablement la conséquence de plusieurs anomalies (défaut d'apport, maldigestion et malabsorption même au stade infraclinique) concernant le métabolisme des protéines, des vitamines et des minéraux et dont la fréquence dans l'alcoolisme a été démontrée (3).

Le but de ce travail est de déterminer si une carence en 25-hydroxycalciferol (25-OH-D), qu'elle soit un défaut d'apport, un trouble de l'absorption ou un trouble du métabolisme intermédiaire, peut être incriminée dans le développement de l'ostéopathie alcoolique.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons étudié 25 alcooliques, subdivisés en 12 cirrhotiques et 13 non-cirrhotiques, par rapport à un groupe de 21 sujets normaux. Les 3 groupes sont comparables quant à l'âge; les sexes ne sont pas répartis

également, mais il en a été tenu compte pour l'expression des résultats de minéralométrie, seule mesure variant avec le sexe dans notre travail. Le groupe de contrôle est constitué de sujets en bonne santé habituelle et sous diète libre. Les alcooliques sont considérés comme tels, s'ils présentent au moins deux des critères suivants :

1. Consommation depuis des années de 150 g d'éthanol au moins.
2. Traitement antérieur pour alcoolisme.
3. Signes cliniques et biologiques de cirrhose hépatique.
4. Présence d'une polynévrite, d'un delirium tremens ou d'un syndrome de Korsakoff.
5. Signes cutanés importants d'alcoolisme (érythème palmaire, rhinophyma, érythrose faciale, glossite, etc.).

Afin d'avoir un groupe d'alcooliques non cirrhotiques homogène, nous avons considéré comme alcooliques cirrhotiques tous les sujets qui présentent l'un des critères suivants :

1. Ascite ou circulation collatérale abdominale.
2. Varices oesophagiennes au transit baryté ou à l'endoscopie.
3. Captation hétérogène au scanning hépatique.
4. Perturbation importante du rapport albumines/globulines.
5. Temps de Quick allongé de façon prolongée.
6. Fibrose portale à la ponction-biopsie du foie.

Sont exclus de l'étude les alcooliques présentant une complication digestive clinique autre que la maladie alcoolique du foie, les sujets traités dans les mois précédents par des anticonvulsivants, des stéroïdes, la vitamine D, le calcium, les sujets immobilisés ou atteints d'une affection débilitante ainsi que les cas d'alcoolisme aigu.

Chez tous les sujets, des échantillons de sang furent prélevés le matin à jeûn entre les mois de mars et de juin 1975, la distribution dans le temps étant comparable dans les différents groupes. Les protéines totales du sérum furent déterminées par la méthode du biuret, le calcium total par absorption atomique en présence de chlorure de lan-

thane, le phosphore sérique par une méthode utilisant un complexe de molybdate vert de malachite, la phosphatase alcaline par une méthode cinétique utilisant l'analyseur d'enzymes LKB 8600. Le 25-hydroxycalciferol plasmatique fut dosé par un essai compétitif protéinique direct semblable à celui décrit par Belsey et coll., sans chromatographie préparatoire, mais sans bêta-lipoprotéines. Notre méthode (4) mesure aussi bien le 25-hydroxyergocalciferol que le 25-hydroxycholecalciferol et les résultats sont donc exprimés en ng de 25-hydroxycalciferol par ml de plasma. L'analyse statistique des moyennes des groupes étudiés fut calculée à l'aide du test "t" de Student et les coefficients de corrélation furent déterminés par la formule de Pearson.

Les sujets alcooliques subirent une minéralométrie du tiers distal du radius au moyen de l'analyseur Norland-Cameron. Chez 21 d'entre eux, des radiographies standard de la main gauche, du bassin et de la colonne vertébrale furent effectuées.

RESULTATS

Anamnesticquement, 15 des 25 alcooliques (60 %) ont souffert d'une ou de plusieurs fractures dans les années écoulées. Une atrophie osseuse radiologique (équivalent donc à une perte de charge calcique de 30 % au minimum) est visible dans 14 des 21 cas radiographiés (66 %). Sept cas sur 21 et particulièrement trois sujets jeunes âgés respectivement de 32, 40 et 41 ans, ont présenté des tassements vertébraux, souvent multiples.

La minéralométrie (Fig. 1), exprimée en pour cent de la normale pour l'âge et le sexe de chaque sujet, est abaissée d'au moins deux déviations standard dans 10 sur 25 cas (40 %) avec une moyenne de 84,9 % dans le groupe comprenant tous les alcooliques. Il n'y a pas de différence significative entre alcooliques cirrhotiques et alcooliques non cirrhotiques.

Les protides totaux sériques de l'ensemble des alcooliques (moyenne

MINERALOMETRIES

Minéral osseux
(% de la norme)

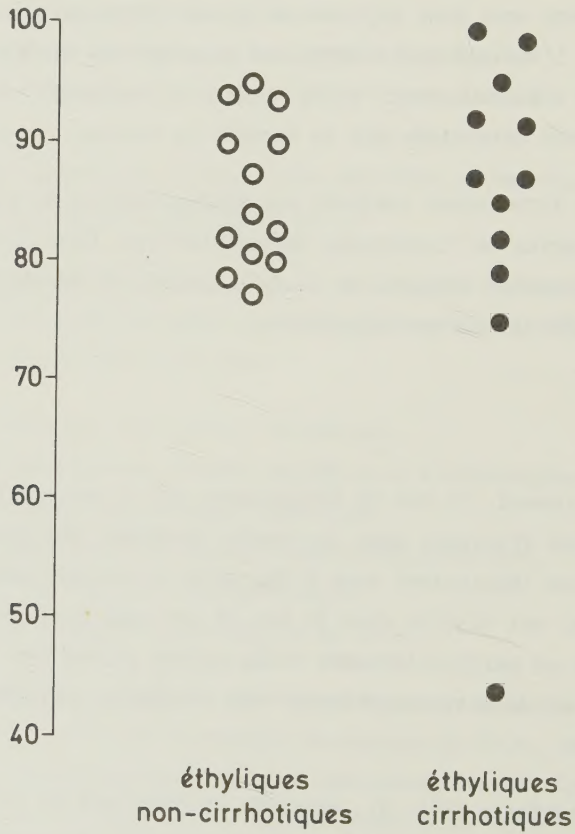


Figure 1

67,8 $\pm$ DS 7,3 g/l) ne diffèrent pas significativement de ceux du groupe de contrôle (moyenne : 68,1 $\pm$ DS 4,0 g/l).

La calcémie est significativement abaissée ($p > 0,001$) pour l'ensemble des alcooliques (moyenne : 82,6 $\pm$ DS 5,5 mg/l) ainsi que dans le groupe des alcooliques non cirrhotiques (moyenne : 83,8 $\pm$ 6,5 mg/l) par rapport au groupe de contrôle (moyenne : 97,5 $\pm$ 4,1 mg/l).

Les phosphorémies des alcooliques ne diffèrent pas de manière significative de celles de témoins (0,15 $< p < 0,20$).

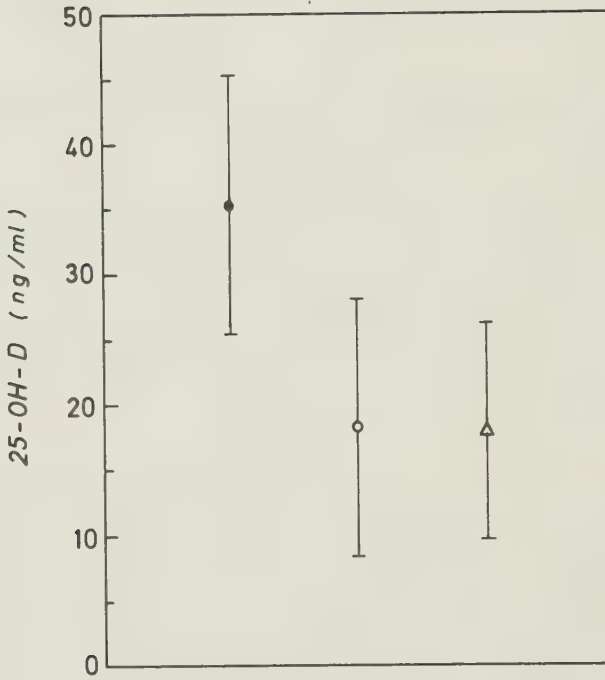
La phosphatase alcaline est significativement plus élevée pour l'ensemble des alcooliques (moyenne : 55,1 $\pm$ DS 27,7 UI/l) que pour le groupe de contrôle (moyenne : 42,0 $\pm$ 12,8 UI/l); ($p < 0,05$). Cette différence disparaît si l'on ne compare que les alcooliques non cirrhotiques (moyenne : 41,7 $\pm$ 16,0 UI/l) et les sujets normaux ($p > 0,9$). Elle est donc en rapport avec l'atteinte hépatique.

Les taux plasmatiques de 25-hydroxycalciferol de l'ensemble des alcooliques s'échelonnent de 3,3 à 46,6 ng/ml avec une moyenne de 18,3 $\pm$ DS 10,6. La moyenne est de 18,0 $\pm$ DS 8,4 ng/ml pour les non cirrhotiques. Les valeurs mesurées chez les sujets normaux s'échelonnent de 19,7 à 60,4 ng/ml (moyenne : 35,6 $\pm$ 10,3). Les alcooliques, avec ou sans cirrhose hépatique, montrent donc un taux circulant de 25-hydroxycalciferol significativement abaissé ($p < 0,001$) (Fig. 2).

Nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,495$ $p < 0,01$) entre les calcémies et les taux de 25-hydroxycalciferol plasmatiques pour l'ensemble des alcooliques (Fig. 3), ainsi que pour le groupe des alcooliques non cirrhotiques ($r = 0,564$, $p < 0,05$). Cependant, cette corrélation n'a pu être démontrée dans le groupe de contrôle.

DISCUSSION

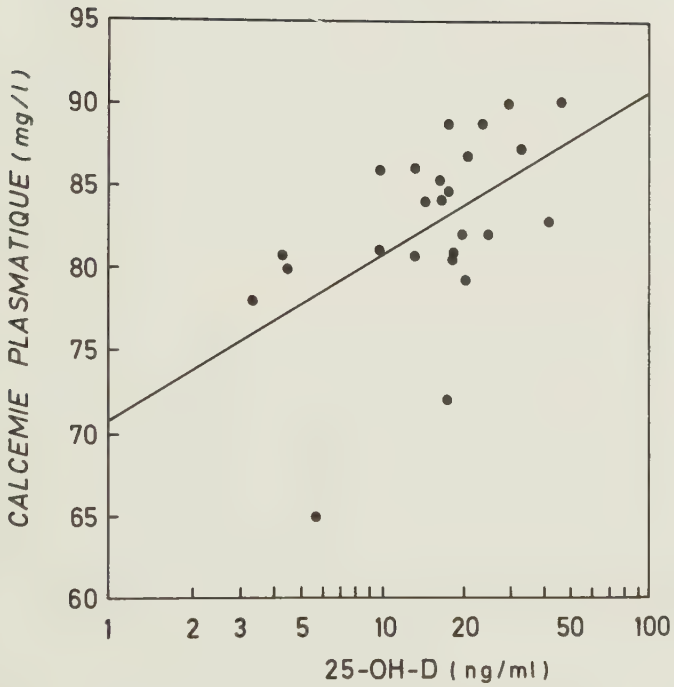
Ce travail confirme que l'alcoolisme chronique, même sans complication



Taux plasmatique de 25-hydroxycalciférol en ng/ml ± DS

- Groupe contrôle : $35,6 \pm 10,3$ (N=21)
- Groupe alcoolique : $18,3 \pm 10,6$ (N=25 ; $t=5,52$; $p<0,001$)
- △ Groupe non-cirrhotique :
 $18,0 \pm 8,4$ (N=13 ; $t=5,89$; $p<0,001$)

Figure 2



Corrélation de la calcémie avec le 25-OH-D plasmatique
chez des alcooliques ($r=0,49$; $p<0,01$)

Figure 3

digestive clinique et sans cirrhose hépatique, est associé à une diminution significative de la masse osseuse et de la calcémie. De plus, nos résultats suggèrent que l'abaissement de la concentration plasmatique de 25-hydroxycalciferol observée chez ces patients pourrait être un des facteurs contribuant à l'atrophie osseuse décrite dans ce groupe de sujets (2). L'atrophie osseuse associée à des traumatismes permet d'expliquer la fréquence considérable des fractures chez les alcooliques chroniques et les nécroses aseptiques des têtes fémorales (5, 6).

La corrélation positive entre le taux plasmatique de 25-OH-D et la calcémie chez les alcooliques chroniques suggère que le manque de métabolite hépatique entraîne une baisse de l'absorption intestinale du calcium. Les récentes observations montrant une baisse de l'absorption de ^{47}Ca chez les cirrhotiques par rapport à un groupe témoin et la réversibilité de ce trouble après administration de 25-hydroxycholecalciferol renforcent cette hypothèse (7).

Avec la réserve qu'impose l'incertitude sur l'apport de calcium, de vitamine D et de protéines chez les alcooliques, on peut encore évoquer un trouble du métabolisme intermédiaire de la vitamine D dans la pathogénèse de cette carence en 25-OH-D. Une induction enzymatique par l'éthanol aux doses habituelles a été observée au niveau des microsomes hépatiques (8). Il est donc théoriquement possible que l'éthanol induise une accélération du système enzymatique hépatique responsable de l'hydroxylation de la vitamine D entraînant une augmentation de la production de métabolites plus polaires, biologiquement inactifs comme c'est le cas chez les épileptiques sous phénobarbital et diphénylhydantoïne (9, 10).

Enfin, nos observations nous permettent de postuler qu'un supplément de vitamine D pourrait être bénéfique chez les alcooliques chroniques. La dose de vitamine D à administrer devrait être ajustée individuellement en fonction des taux circulants de 25-hydroxycalciferol.

Ce travail a été réalisé avec l'aide du fonds No. 4.1320.74 du Fonds

National Suisse pour la Recherche Scientifique. Nous remercions le Professeur B. Courvoisier et le Docteur A. Peytremann pour leurs encouragements et conseils, ainsi que Mademoiselle C. Barras pour l'assistance technique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saville P.D. : Changes in bone mass with age and alcoholism. J. Bone and Joint Surg., 47-A, 492-499, 1965.
2. Nilsson B.E., Westlin N.E. : Changes in bone mass in alcoholics. Clin. Orthop. Rel. Res., 90, 229-232, 1973.
3. Mezey E. et al : Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. Gastroenterology 59, No. 5, 657, 1970.
4. Garcia-Pascual B., Peytremann A., Courvoisier B., Lawson D.E.M. : A simplified competitive protein-binding assay for 25-hydroxycalciferol. (Unpublished).
5. Summerskill W.H.J., Kelly P.J. : Osteoporosis with fractures in anicteric cirrhosis : observations supplemented by microradiographic evaluation of bone.
6. Solomon L. : Drug-induced arthropathy and necrosis of the femoral head. J. of Bone and Joint Surgery. 55-B, No. 2, May 1973.
7. Delachavanne M. et al. : Etude de l'absorption du 47-Ca dans la cirrhose éthylique. Nouv. Presse Méd. 3 (41-43), 2549-2551, 1974.
8. Rubin E. et al. : Structural and functional effects of ethanol on hepatic mitochondria. Fed. Proc. 31, No. 1 : 131, 1972.
9. Hahn T.J. : Anticonvulsant therapy and vitamin D. Ann. Int. Med. 78, 308-309, 1973.
10. Hahn T.J. et al. : Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. N. Eng. J. Med. 287, 900-904, 1972.

